

# Koroner Kollateral Gelişimine Plazma Asimetrik Dimetilarjinin Düzeylerinin Etkisi

## Impact of Asymmetrical Dimethylarginine on Coronary Collateral Growth

Dr. Hasan ARI,<sup>a</sup>  
Dr. Selma ARI,<sup>a</sup>  
Dr. Osman TIRYAKIOĞLU,<sup>b</sup>  
Dr. Kağan HUYSAL,<sup>c</sup>  
Dr. Vedat KOCA,<sup>a</sup>  
Dr. Tahsin BOZAT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kardiyoloji Kliniği,  
<sup>b</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,  
<sup>c</sup>Biyokimya Bölümü  
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Bursa

Geliş Tarihi/Received: 26.11.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.02.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Hasan ARI  
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Kardiyoloji Kliniği, Bursa  
TÜRKİYE/TURKEY  
hasanari03@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Asimetrik dimetilarjinin (ADMA); proteinlerin yıkımı sırasında oluşan arjinin rezidülerinin metilasyonu ve hidrolizi ile ortaya çıkar ve nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimini yarışmalı olarak inhibe eder. NOS enziminin inhibisyonu sonucu nitrik oksit (NO) sentezi azalmaktadır. Anjiyogenik faktörlerin etkilerini göstermesi için NO gerekmektedir. Bu çalışmada, ADMA düzeylerinin koroner kollateral gelişimi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** En az bir koroner arterinde %90'dan fazla darlık bulunan 56 hasta koroner kollateral dolaşımı açısından Cohen-Rentrop sınıflaması ile değerlendirildi. Az gelişmiş koroner kollateral dolaşımı (Cohen-Rentrop skor 0 ve 1) olan hastalar (grup 1= 34 hasta; 7 kadın, 27 erkek) ile iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşımı (Cohen-Rentrop skor 2 ve 3) olan hastalar (grup 2= 22 hasta; 4 kadın, 18 erkek) ADMA konsantrasyonları açısından karşılaştırıldı. Daha önce perkütan koroner girişim veya koroner by pass uygulanan, son 30 gün içinde miyokard infarktüsü geçiren ve ADMA değerlerini etkileyebilecek özellikleri olan hastalar çalışmaya alınmadı. **Bulgular:** İki grubun başlangıç özellikleri, anjina süreleri ve ADMA düzeyleri dışında benzerdi (anjina süresi; grup 1= 3.94 ± 1.43 ay'a karşı grup 2= 4.72 ± 1.16 ay; p= 0.03. ADMA; grup 1= 0.97 ± 0.55 umol/L'e karşı grup 2= 0.52 ± 0.25 umol/L; p= 0.001). İki grubun demografik, biyokimyasal ve anjiyografik özellikleri tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve her iki analizde de sadece ADMA düzeylerinin az gelişmiş koroner kollateral dolaşımı gösterdiği saptandı (tek değişkenli analiz; [OR (%95 güven aralığı) (GA)]= 0.08 (0.01-0.45); p= 0.004, çok değişkenli analiz; OR (%95 GA)= 0.09 (0.01-0.62); p= 0.01). Koroner kollateral skoru (Rentrop skoru) ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu (r= -0.37; p= 0.006). **Sonuç:** Anjiyogenezi inhibe ettiği deneysel çalışmalar ile gösterilen ADMA'nın yetersiz koroner kollateral gelişimi ile ilişkili olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Asimetrik dimetilarjinin, kollateral dolaşım, koroner dolaşım

**ABSTRACT Objective:** Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a competitive inhibitor of nitric oxide synthetase (NOS) and arises from the methylation and hydrolysis of arginine residues during protein degradation. As a result of NOS enzyme inhibition, nitric oxide (NO) synthesis decreases. Angiogenic factors require NO for performing their effect. The aim of this study is to evaluate the impact of ADMA on coronary collateral growth. **Material and Methods:** Fifty-six patients with a greater than 90% obstruction in at least one epicardial coronary artery were evaluated according to the degree of coronary collateral with Cohen-Rentrop method. We compared the patients with poor coronary collateral circulation (Cohen-Rentrop grade 0-1) (group 1= 34 patients; 7 women, 27 men) and the patients with good coronary collateral circulation (Cohen-Rentrop grade 2-3) (group 2= 22 patients; 4 women, 18 men) according to ADMA concentration. Patients who previously had undergone percutaneous coronary intervention or coronary by-pass surgery, myocardial infarction within the last 30 days and clinical situations effecting ADMA levels were excluded from the study. **Result:** Baseline characteristics of both groups were similar except duration of angina pectoris and ADMA levels (Duration of angina pectoris; group 1= 3.94 ± 1.43 vs group 2= 4.72 ± 1.16; p= 0.03. ADMA; group 1= 0.97 ± 0.55 vs group= 2 0.52 ± 0.25; p= 0.001). We evaluate both groups demographic, biochemical and angiographic parameters with univariate and multivariate logistic regression analysis and showed only ADMA levels predict poor coronary collateral circulation in both analysis (univariate analysis; OR (%95 CI)= 0.08 (0.01-0.45); p= 0.004, multivariate analysis; OR (%95 CI)= 0.09 (0.01-0.62); p= 0.01). We showed significant negative correlation between coronary collateral score (Rentrop score) and ADMA levels (r= -0.37; p= 0.006). **Conclusion:** We showed that the relationship between poor coronary collateral growth and ADMA which inhibits angiogenesis on experimental studies on coronary collateral growth.

**Key Words:** N,N-dimethylarginine; collateral circulation; coronary circulation

**N**itrik oksit (NO), endotelial hücrelerde prekürsörü olan L-arjinin'den NO sentetaz (NOS) aktivitesi ile sentezlenerek vasküler hemostazisin sağlanması ve sürekliliğinde anahtar rol oynamaktadır. NO, endotel hasarı ile ortaya çıkan mitojen maddelerin salgılanmasını, lökosit ve trombosit adezyonunu, düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ederek ateroskleroz gelişimini engellemektedir.<sup>1-4</sup> Yapılan çalışmalar, NO'nun arteriyogenez ve anjiyogenez için önemli bir düzenleyici madde olduğunu göstermektedir.<sup>5-8</sup>

Asimetrik dimetilarginin (ADMA), proteinlerin yıkımı sırasında oluşan arjinin rezidülerinin metilasyonu ve hidrolizi ile ortaya çıkan ve NOS enzimini yarışmalı olarak inhibe eden bir maddedir.<sup>9</sup> Kardiyovasküler hastalıklar ve endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinen hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi birçok kardiyovasküler risk faktörünün ADMA ile ilişkisi gösterilmiştir.<sup>10,11</sup>

Koroner kollateraller, iskemik miyokard alanlarına kan akımını sağlamak amacıyla, aynı koroner arterin bölümleri arasında veya farklı koroner arter dalları arasında ateroskleroza karşı kronik adaptif bir yanıt olarak gelişen anatomik bağlantılardır.<sup>12</sup> İyi gelişmiş bir kollateral dolaşımın, miyokard iskemisi ve hücre ölümüne karşı koruyucu etkisi klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Koroner tıkanıklık durumunda, kollateraller miyokard iskemisini ve infarkt alanını sınırlandırarak miyokard canlılığının uzun süre devam etmesini sağlar. Miyokardın korunması da infarkt sonrası prognozu olumlu olarak etkilemektedir.<sup>13-16</sup> Tekrarlayan iske-mi, artmış koroner duvar gerilimi ve anjiyogenik büyüme faktörleri gibi birçok faktörün kollateral arter gelişimi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Biz de çalışmamızda koroner kollateral gelişimi açısından anahtar rol oynayan NO'nun sentezini inhibe eden ADMA'nın kollateral gelişimi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya koroner arter hastalığı tanısı ile koroner anjiyografi yapılan ve koroner anjiyografide en az bir koroner arterinde %90'dan fazla darlık saptanan 56 hasta (11 kadın, 45 erkek, ortalama yaş=

57.82 ± 9.65) alındı. Daha önce perkütan koroner girişim veya koroner by pass uygulanan, son 30 gün içinde miyokard infarktüsü geçiren, konjestif kalp yetersizliği, kronik renal yetersizliği, pulmoner hipertansiyonu, periferik arter hastalığı, atriyal fibrilasyonu, tiroid fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyonu ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastanemiz etik kurulu tarafından onaylanan çalışma protokolü hastalara anlatıldı ve protokolü kabul eden hastalar yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Hastalar işlemden bir gün önce hastaneye yatırıldı ve boy, kilo ölçümleri yapıldı. Beden kitle indeksleri (BKİ) kilo/(boy)<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülü ile glomerüler filtrasyon hızları (GFR) ise Cockcroft-Gault formülü [(140-yaş) x kilo / 72 x serum kreatinini, kadınlar için x 0.85] kullanılarak hesaplandı. 12 saat açlık sonrası biyokimyasal testler için kan örnekleri alındı. ADMA dışındaki biyokimyasal testler aynı gün çalışıldı. ADMA için alınan kanın serumu ayrılarak -22°C'de saklandı. Açlık kan şekeri düzeyi 126 mg/dL veya üstü olan, oral anti-diyabetik ilaç veya insülin kullanan hastalar diyabetik; sistolik kan basıncı 140 mmHg veya üstü, diyastolik kan basıncı 90 mmHg veya üstü olan, antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif kabul edildi.

## KORONER ANJİYOGRAFİ VE KOLLATERAL SKORLAMASI

Koroner anjiyografi standart Judkins yöntemi ile sağ femoral yoldan uygulandı. Koroner arterler sağ ve sol oblik planda kraniyal ve kaudal açılar kullanılarak görüntülendi. Sol ventrikülografi sağ ön oblik planda yapıldı. Koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi için kontrast ajan olarak iopromid (Ultravist 370, Schering AG, Berlin, Almanya) kullanıldı. Hastaların koroner anjiyografi görüntüleri, klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri hakkında bilgi sahibi olmayan iki tecrübeli kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arterlerdeki darlık ve lezyon uzunluğu "Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)" programı kullanılarak kantitatif olarak hesaplandı. Koroner kollateral dolaşım Cohen-Rentrop skoru kullanılarak değerlendirildi ve tıkanmış olan arterdeki kont-

rast madde tutulumuna göre sınıflandırıldı (Skor 0= Kontrast madde ile dolan kollateral olmaması; Skor 1= Arterin yan dallarının epikardiyal segment doluşu olmadan görüntülenmesi; Skor 2= Epikardiyal segmentin kollateral damarlarla kısmen doluşu; Skor 3= Epikardiyal segmentin kollateral damarlarla tam doluşu).<sup>15</sup> Hastalar Cohen-Rentrop skoruna göre iki gruba ayrıldı. Az gelişmiş koroner kollateral damarlanması olan (Chon-Rentrop skor 0-1) 34 hasta grup 1, iyi gelişmiş koroner kollateral damarlanması olan (Chon-Rentrop skor 2-3) 22 hasta ise grup 2 olarak tanımlandı.

### ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN ÖLÇÜMÜ

Koroner anjiyografiden sonra, antekubital ven yoluyla alınan kan örnekleri 3000 G'de 10 dakika santifüj edildi ve ayrılan serumlar -22°C'de saklandı. Örneklerin tamamı ADMA ELISA kiti (DLD diagnostika GMBH) kullanılarak aynı zamanda çalışıldı.

### İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS 10 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare veya Fisher exact ki-kare testi ile, sürekli değişkenler Student t testi veya Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu örneklem büyüklüğü 30'dan fazla olan grupta Kolmogorov-Smirnov testi ile 30'dan az olan grupta ise Shapiro-Wilkis testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler parametrik testler ile uyumayan veriler ise non parametrik testler ile değerlendirildi. Az gelişmiş koroner kollateral gelişimini gösterme açısından parametreler tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde p değeri  $\leq$  0.2 olan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirildi. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Tüm değerlendirmelerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Koroner kollateral derecesine göre iki gruba ayrılan hastaların çalışmaya başlangıç özellikleri değeren-

dirildiğinde; yaş, cinsiyet, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, BKİ, hipertansif ve sigara içen hasta sayıları açısından fark saptanmadı. Az gelişmiş koroner kollateral dolaşıma sahip olan hasta grubunda diyabetik hasta sayısı fazla olmasına rağmen bu anlamlılık derecesine ulaşmadı. Anjina süresi anlamlı olarak iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşımı olan hasta grubunda daha uzundu (grup 1=  $3.94 \pm 1.43$  ay'a karşı grup 2=  $4.72 \pm 1.16$  ay;  $p=0.03$ ). Kullanılan ilaçlar her iki grupta benzerdi. Biyokimyasal parametrelere bakıldığında sadece ADMA düzeyleri az gelişmiş koroner kollateral dolaşımı olan grupta anlamlı olarak yüksekti (grup 1=  $0.97 \pm 0.55$  umol/L'e karşı grup 2:  $0.52 \pm 0.25$  umol/L;  $p=0.001$ ). Anjiyografik bulgular açısından da fark görülmedi (Tablo 1). Az gelişmiş koroner kollateral akımı öngörme açısından demografik, biyokimyasal ve anjiyografik özellikler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde  $p \leq 0.2$  olarak bulunan anjina süresi, lezyon uzunluğu, glukoz değeri, ADMA değeri ve statin kullanımı değişkenleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirildi ve her iki analizde de ADMA düzeylerinin az gelişmiş koroner kollateral dolaşımı gösterdiği saptandı (tek değişkenli analiz; OR [%95 güven aralığı (GA)]= 0.08 (0.01-0.45);  $p=0.004$ , çok değişkenli analiz; OR (%95 GA)= 0.09 (0.01-0.62);  $p=0.01$ ) (Tablo 2). ADMA düzeyleri ile koroner kollateral skoru (Rentrop skoru) arasında yapılan iki yönlü korelasyon analizinde anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.37$ ;  $p=0.006$ ) (Şekil 1).

### TARTIŞMA

Çalışmamızda az gelişmiş koroner kollateral dolaşımı olan hastalarda iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşımı olan hastalara göre anjina süresi daha kısa ve ADMA düzeyleri daha yüksek bulundu. Tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde ise sadece ADMA düzeyleri az gelişmiş koroner kollateral akımı göstermekteydi. Koroner kollateral skoru (Rentrop skoru) ile ADMA düzeyleri arasında da anlamlı negatif korelasyon saptandı.

İskemi açısından risk altındaki miyokardın perfüzyonunun sağlanması için alternatif yollardan

**TABLO 1: Başlangıç özellikleri.**

Değişken	Grup 1 n= 34	Grup 2 n= 22	p
<b>Yaş (yıl)</b>	<b>56.79 ± 7.89</b>	<b>57.18 ± 11.98</b>	<b>AD</b>
Cinsiyet			
Erkek	27 (%79.4)	18 (%81.8)	AD
Kadın	7 (%20.6)	4 (%18.2)	AD
Angina süresi (ay)	3.94 ± 1.43	4.72 ± 1.16	0,03
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.57 ± 3.52	26.53 ± 2.80	AD
GFH (ml/dk)	93.37 ± 17.76	94.19 ± 17.46	AD
SKB (mmHg)	123.32 ± 16.04	119.68 ± 16.69	AD
DKB (mmHg)	74.71 ± 8.16	76.00 ± 9.42	AD
Diabetes Mellitus	5 (%14.7)	1 (%4.5)	AD
Hipertansiyon	15 (%44.1)	12 (%54.5)	AD
Hiperlipidemi	26 (%76.5)	19 (%86.4)	AD
Sigara Kullanımı	20 (%58.8)	15 (%68.2)	AD
Laboratuvar bulguları			
Glukoz (mg/dl)	110.65 ± 35.28	99.86 ± 9.98	AD
Üre (mg/dl)	35.00 ± 11.28	36.50 ± 11.97	AD
Kreatinin (mg/dl)	1.07 ± 0.23	1.01 ± 0.21	AD
Total kolesterol (mg/dl)	167.97 ± 42.32	163.64 ± 46.35	AD
LDL (mg/dl)	102.82 ± 35.90	99.56 ± 33.29	AD
HDL (mg/dl)	34.29 ± 7.45	34.45 ± 5.94	AD
Trigliserid (mg/dl)	152.76 ± 101.55	146.86 ± 114.83	AD
Hs-CRP (mg/L)	7.42 ± 6.46	5.56 ± 4.91	AD
ADMA (µmol/L)	0.97 ± 0.55	0.52 ± 0.25	0,001
Kullanılan İlaçlar			
ASA	34 (%100)	22 (%100)	AD
Nitrat	30 (%88.2)	19 (%86.4)	AD
BB	31 (%91.2)	22 (%100)	AD
ACEİ	19 (%55.9)	9 (%40.9)	AD
ARB	3 (%8.8)	3 (%13.6)	AD
KKB	2 (%5.9)	1 (%4.5)	AD
Statin	26 (%76.5)	20 (%90.9)	AD
Anjiyografik Özellikler			
Lezyon Darlığı (%)	94.2 ± 3.9	93.4 ± 4.3	AD
Lezyon Uzunluğu (mm)	17.88 ± 6.9	25.00 ± 8.8	AD
Referans Damar Çapı (mm)	3.05 ± 0.39	3.03 ± 0.30	AD
Lezyon Tipi			
A	2 (%5.9)	3 (%13.6)	AD
B	18 (%52.9)	9 (%40.9)	AD
C	14 (%41.2)	10 (%45.5)	AD

VKİ: Vücut kitle indeksi, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, hs- CRP: Yüksek sensitif C reaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetilarginin, ASA: Asetil salisilik asit, KKB: Kalsiyum kanal blokleri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, ACEİ: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, AD: Anlamlı değil.

biri de koroner kollaterallerdir. Çalışmalarda da iyi koroner kollateral dolaşımın infarkt alanını küçülttüğü, ventrikül fonksiyonlarını koruduğu, mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.<sup>17,18</sup>

Koroner kollateral gelişiminde anjiyogenez ve arteriyogenez olarak adlandırılan iki mekanizmanın rol oynadığı gösterilmiştir. Anjiyogenez primitif damarların kompleks ve olgun vasküler ağ oluşturmak üzere büyüme, genişleme ve yeniden yapılanma süreci olarak adlandırılmaktadır.<sup>19</sup> Arteriyogenez ise daha önceden var olan kollateral arteriyollerin musküler kollateral arterlere dönüşümünü tanımlamaktadır. Tıkayıcı damar hastalığı tedavisinde arteriyogenez ve anjiyogenez yeni bir tedavi yaklaşımı olarak araştırılmaktadır. Deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, NO'nun anjiyogenez ve arteriyogenez süreçlerinde anahtar rol oynayan faktörlerden biri olduğunu ortaya koymuştur.

İn vitro ve in vivo çalışmalarda NO'nun anjiyogenezde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>20-22</sup> Deneysel modellerde de NOS'nin substratı olan L-arjinin tedavisinin anjiyogenezi başlattığı gösterilmiştir.<sup>23</sup> Yine hayvan deneylerinde NOS ekspresyonu artmış olan grupta doku iskemisine yanıt olarak kollateral dolaşımın da arttığı gösterilmiştir.<sup>24</sup> ADMA ile yapılan deneylerde ise ADMA'nın anti anjiyogenik etkileri gösterilmiştir.<sup>25</sup> ADMA'nın inhibisyonu ile farelerde iskemik ve inflamatuvar uyarılara karşı anjiyogenik adaptasyonun arttığı, anjiyogenez ve arteriyogenezin iyileştiği gösterilmiştir.<sup>26</sup> ADMA'nın anti anjiyogenik etkileri NO'nun prekürsörü olan L-arjininin eklenmesi ile geri döndürülebilir.<sup>25</sup>

Anjiyogenez oluşumunda etkili büyüme faktörleri NO salınımını uyarır.<sup>27</sup> Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi anjiyogenik faktörlerin de anjiyogenik işlevlerini yerine getirmek için NO'ya ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir.<sup>8,28</sup> Ayrıca, in vitro çalışmalarda da büyüme faktörleri aracılığıyla sağlanan kapiller oluşumunun NOS inhibitörleri ile inhibe edildiği gösterilmiştir.<sup>8,28</sup> Selçuk ve ark. ile Kocaman ve ark. artmış ADMA düzeylerinin azalmış koroner kollateral dolaşım ile birlikte olduğu

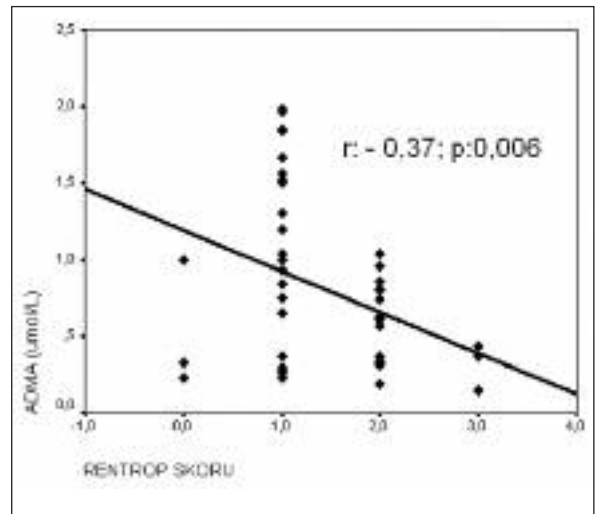
**TABLO 2:** Koroner kollateral gelişimi açısından biyokimyasal ve anjiyografik parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılması.

	Tek değişkenli lojistik regresyon analizi				Çok değişkenli lojistik regresyon analizi			
	OR	OR (%95 CI)	P değeri		OR	OR (%95 CI)	P değeri	
Yaş	1,00	0,94	1,06	0,88				
Angina süresi	1,42	0,93	2,17	0,10	1,30	0,77	2,18	0,31
VKİ	0,90	0,75	1,07	0,25				
Diabetes Mellitus	3,62	0,39	33,30	0,25				
Hipertansiyon	0,65	0,22	1,93	0,44				
Sigara	0,66	0,21	2,05	0,48				
Lezyon Tipi	0,91	0,39	2,13	0,84				
Lezyon Darlığı	0,96	0,84	1,10	0,63				
Lezyon Uzunluğu	1,04	0,99	1,10	0,07	1,02	0,95	1,08	0,53
Referans Damar Çapı	0,82	0,18	3,75	0,80				
Glukoz	0,98	0,95	1,01	0,19	0,97	0,93	1,01	0,23
Üre	1,01	0,96	1,06	0,63				
Kreatinin	0,23	0,01	3,58	0,29				
Total Kolesterol	0,99	0,98	1,01	0,71				
LDL	0,99	0,98	1,01	0,72				
Trigliserid	0,99	0,99	1,00	0,83				
Hs-CRP	0,98	0,94	1,03	0,62				
ADMA	0,08	0,01	0,45	0,004	0,09	0,01	0,62	0,01
ACEİ Tedavisi	1,82	0,61	5,42	0,27				
Statin Tedavisi	0,32	0,06	1,70	0,18	,21	,003	1,49	0,12

VKİ: Vücut kitle indeksi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, ADMA: Asimetrik dimetilarginin, Hs- CRP: Yüksek sensitif C reaktif protein, ACEİ: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü.

nu göstermişlerdir.<sup>29,30</sup> Biz de çalışmamızda daha önceki çalışmalara benzer olarak artmış serum ADMA konsantrasyonunun koroner kollateral gelişimini olumsuz olarak etkilediğini saptadık. Sonuçlarımız ADMA'nın koroner kollateral gelişimi üzerine etkisini araştıran çalışma sonuçlarıyla ve NO'nun anjiyogenez için gerekli olduğunu gösteren bulgularla uyumludur.

ADMA protein-arjinin metil transferaz (PRMT) enziminin katalize ettiği bir reaksiyon ile sentezlenir ve dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından yıkılarak elimine olur. Homosistein ve okside LDL düzeylerindeki azalma ADMA sentezini azaltarak koroner kollateral gelişimine katkıda bulunabilir. Metformin ve tiazolidinonlar (PPAR reseptör aktivasyonu) DDAH ekspresyonunu arttırarak ADMA eliminasyonunu



**RESİM 1:** Koroner Kollateral Skoru (Rentrop Skoru) ile ADMA düzeyleri Arasındaki Korelasyon.

ADMA: Asimetrik dimetilarginin.

arttırır ve koroner kollateral gelişimine katkıda bulunabilir. Ancak ADMA sentezini azaltan ve eliminasyonunu arttıran bu faktörlerin etkilerinin çalışmalar ile gösterilmesi gerekir.

Daha önceki çalışmalarda anjina pektoris varlığının koroner kollateral gelişimini olumlu yönde etkilediği saptanmıştır.<sup>31</sup> Ancak çalışmamızda anjina pektoris süresi iyi koroner kollateral akımı olan grupta daha uzun iken lojistik regresyon analizinde etkili bir faktör olarak bulunmamıştır. Daha önceki çalışmalara göre bizim çalışmamızdaki anjina pektoris süresinin daha kısa olması iyi koroner kollateral gelişimi için yetersiz olabilir. Bu da regresyon analizinde fark olmamasını açıklayabilir. Kardiyovasküler risk faktörleri incelendiğinde ise kötü koroner kollateral akımı olan grupta diyabetik hasta sayısı daha fazla bulundu, ancak bu fark anlamlı değildi. Diyabetik hastalarda artmış retinal anjiyogenez körlüğe yol açabilir. Ancak daha önceki çalışmalar diyabetin koroner kollateral gelişimi üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir.<sup>32,33</sup> Koroner kollateral gelişimi anjiyogenez ve arteriyogenez basamaklarından oluşmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde diyabetin anjiyogenezini arttırdığı arteriyogenez ise inhibe ettiği görülmektedir. Anjiyogenezin oluşumunda gerekli olan NO düzeylerinin artmış ADMA konsantrasyonu nedeni ile azalması kollateral gelişimi için gereken anjiyogenez ve arteriyogenez basamaklarından ilkinin inhibe ederek kollateral gelişimini engelleyebilir. Kollateral gelişimindeki ilk basamak engellenmediği için de diyabetin kollateral gelişimi üzerine etkisi görülmeyebilir. Dincer ve ark. statin tedavisi-

nin koroner kollateral gelişimi üzerine etkili faktörlerden biri olduğunu göstermiştir.<sup>34</sup> Ancak bizim çalışmamızda statin tedavisi etkili bir faktör olarak görülmemiştir. Statin tedavisinin koroner kollateral gelişimi üzerine etkileri doz ve tedavi süresi ile ilişkilidir. Çalışmamızdaki statin tedavi süresinin kısa, kullanılan dozun düşük olması, statin tedavisinin koroner kollateral gelişimi üzerine etkisiz bulunmasını açıklayabilir.

Daha önce koroner kollateral gelişimi üzerinde etkili bulunan adiponektin, homosistein, genetik polimorfizm gibi faktörlerin değerlendirilmemiş olması bu çalışmanın eksik yönleri olarak değerlendirilebilir.<sup>35-37</sup> Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı ise koroner kollateral gelişiminin anjiyografik olarak değerlendirilmesidir. Anjiyografi ile ancak 200 µm'nin üzerinde genişliğe sahip kollateral arterler gösterilebilir. Bu açıdan bakıldığında kollateral artere sahip olmadığı düşünülen hastalarda da anjiyografik olarak görüntülenemeyen küçük kollateraller olabilir.

Sonuç olarak bir NOS inhibitörü olan plazma ADMA düzeyi, koroner kollateral gelişimi yetersiz olan hastalarda kollateral gelişimi iyi olan hastalara göre daha yüksek saptandı. Çok değişkenli analizde de plazma ADMA düzeyi yetersiz koroner kollateral gelişimi üzerine etkili bulundu. Bu bulgular, NO metabolizmasının kollateral arter gelişiminde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Çalışmamız koroner kollateral gelişimi için olaylar zincirinin ADMA ile ilgili aşamasına yönelik tedavi şekillerinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA Jr, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96(1):60-8.
2. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83(5):1774-7.
3. Mooradian DL, Hutsell TC, Keefer LK. Nitric oxide (NO) donor molecules: effect of NO release rate on vascular smooth muscle cell proliferation in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25(4):674-8.
4. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(6):547-51.
5. Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, et al. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. *J Clin Invest* 1998;101(11): 2567-78.
6. Amano K, Matsubara H, Iba O, Okigaki M, Fujiyama S, Imdada T, et al. Enhancement of ischemia-induced angiogenesis by eNOS overexpression. *Hypertension* 2003;41(1): 156-62.
7. Smith RS Jr, Lin KF, Agata J, Chao L, Chao J. Human endothelial nitric oxide synthase gene delivery promotes angiogenesis in a rat model of hindlimb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(8):1279-85.
8. Papapetropoulos A, Garcia-Cardeña G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1997;100(12): 3131-9.
9. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl* 2003;4(4):33-40.

10. Fard A, Tuck CH, Donis JA, Sciacca R, Di Tullio MR, Wu HD, et al. Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(9):2039-44.
11. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99(9):1141-6.
12. Popma JJ, Bittl J. Coronary angiography and intravascular ultrasonography. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p.387-418.
13. Fukai M, li M, Nakakoji T, Kawakatsu M, Nariyama J, Yokota N, Negoro N, et al. Angiographically demonstrated coronary collaterals predict residual viable myocardium in patients with chronic myocardial infarction: a regional metabolic study. *J Cardiol* 2000;35(2):103-11.
14. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327(26):1825-31.
15. Gemici K, Aydın A, Özdemir B, Baran I, Gülülü S, Yeşilbursa D, et al. [Comparison of angiographic findings of coronary and collateral circulation in patients with left ventricular aneurysm.] *Türkiye Klinikleri J Cardiovascular Sciences* 2004;17(1):1-5.
16. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation* 1986;74(3):469-76.
17. Billinger M, Kloos P, Eberli FR, Windecker S, Meier B, Seiler C. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(9):1545-50.
18. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989;117(2):290-5.
19. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001;49(3):507-21.
20. Papapetropoulos A, Desai KM, Rudic RD, Mayer B, Zhang R, Ruiz-Torres MP, et al. Nitric oxide synthase inhibitors attenuate transforming-growth-factor-beta 1-stimulated capillary organization in vitro. *Am J Pathol* 1997;150(5):1835-44.
21. Ziche M, Mordidelli L, Masini E, Amerini S, Granger HJ, Maggi CA, et al. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. *J Clin Invest* 1994;94(5):2036-44.
22. Jang JJ, Ho HK, Kwan HH, Fajardo LF, Cooke JP. Angiogenesis is impaired by hypercholesterolemia: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2000;102(12):1414-9.
23. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, Kearney M, Pu LQ, Bunting S, et al. Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Clin Invest* 1994;93(2):662-70.
24. Brevetti LS, Chang DS, Tang GL, Sarkar R, Messina LM. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase increases skeletal muscle blood flow and oxygenation in severe rat hind limb ischemia. *J Vasc Surg* 2003;38(4):820-6.
25. Cooke JP. NO and angiogenesis. *Atheroscler Suppl* 2003;4(4):53-60.
26. Jacobi J, Sydow K, von Degenfeld G, Zhang Y, Dayoub H, Wang B, et al. Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase reduces tissue asymmetric dimethylarginine levels and enhances angiogenesis. *Circulation*. 2005;111(11):1431-8.
27. van der Zee R, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation* 1997;95(4):1030-7.
28. Babaei S, Teichert-Kuliszewska K, Monge JC, Mohamed F, Bendeck MP, Stewart DJ. Role of nitric oxide in the angiogenic response in vitro to basic fibroblast growth factor. *Circ Res* 1998;82(9):1007-15.
29. Selçuk MT, Selçuk H, Temizhan A, Maden O, Ulupinar H, Baysal E, et al. [The effect of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level and L-arginine/ADMA ratio on the development of coronary collaterals] *Türk Kardiyol Dern Ars* 2008;36(3):150-5.
30. Kocaman SA, Sahinarslan A, Biberoglu G, Hasanoglu A, Akyel A, Timurkaynak T, et al. Asymmetric dimethylarginine and coronary collateral vessel development. *Coron Artery Dis* 2008;19(7):469-74.
31. Tatlı E, Yıldız M, Gül Ç, Aktöz M, Özçelik F, Özbay G. [Coronary collateral vessel development in patients with single total occluded coronary artery disease.] *Türkiye Klinikleri J Cardiovascular Sciences* 2001;14(5):282-5.
32. Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinç H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99(17):2239-42.
33. Celik T, Berdan ME, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Turhan H, Kilic S, et al. Impaired coronary collateral vessel development in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Clin Cardiol* 2005;28(8):384-8.
34. Dincer I, Ongun A, Turhan S, Ozdol C, Kumbasar D, Erol C. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development. *Coron Artery Dis* 2006;17(6):561-5.
35. Soyuncu S, Davutoglu V, Sari I. High serum levels of adiponectin improve coronary collateral development in patients with coronary artery disease. *Tohoku J Exp Med* 2007;211(4):347-52.
36. Sayar N, Terzi S, Bilsel T, Yilmaz HY, Orhan L, Cakmak N, et al. Plasma homocysteine concentration in patients with poor or good coronary collaterals. *Circ J* 2007;71(2):266-70.
37. Gulec S, Karabulut H, Ozdemir AO, Ozdol C, Turhan S, Altin T, et al. Glu298Asp polymorphism of the eNOS gene is associated with coronary collateral development. *Atherosclerosis* 2008;198(2):354-9.